

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-072426

(43)Date of publication of application : 27.03.1991

(51)Int.Cl.

A61K 31/60
A61K 9/06

(21)Application number : 02-128261

(71)Applicant : TEIKOKU SEIYAKU KK

(22)Date of filing : 17.05.1990

(72)Inventor : IMAI KAZUHIRO
YAMAMURA HIDEO
TSUCHIYA MASAO
UTSU SONOKO
TSUKAMOTO YUKIE
HANAOKA KAZUO
HIRAISHI SADAKO
ABE YUKIE
MASAKI KEIJI

(30)Priority

Priority number : 40112599

Priority date : 18.05.1989

Priority country : JP

(54) ASPIRIN-CONTAINING OINTMENT COMPOSITION FOR THERAPY OF NEURALGIA

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an ointment composition having excellent percutaneous absorbing property and long-acting action by mixing base agent of ointment with aspirin, dissolving the agent of aspirin and occasionally further mixing absorption accelerator.

CONSTITUTION: A base agent of ointment, preferably mixture of mineral oil and polyethylene resin is mixed with 0.5-5wt.% aspirin as an active ingredient and 0.5-30wt.% dissolving agent of aspirin (e.g. diethylene glycol monoethyl ether, propylene carbonate or methyl ethyl ketone) to afford the objective composition. Furthermore, ≤ 20 wt.% absorption accelerator such as oleic acid, sodium lauryl sulfate or dimethylformamide is mixed and the percutaneous absorbing property is more increased.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-72426

⑬ Int. Cl.⁹

A 61 K 31/60
9/06

識別記号

AAQ H

庁内整理番号

7252-4C
7624-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)3月27日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全5頁)

⑮ 発明の名称 神経痛治療用アスピリン含有軟膏組成物

⑯ 特 願 平2-128261

⑰ 出 願 平2(1990)5月17日

優先権主張 ⑱ 平1(1989)5月18日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 平1-125994

㉑ 発 明 者 今 井 一 洋 東京都世田谷区代田 6-15-18
㉒ 発 明 者 山 村 秀 夫 東京都中央区日本橋浜町 3-40-3
㉓ 発 明 者 土 屋 雅 勇 東京都江戸川区西葛西 1-15-6
㉔ 発 明 者 宇 津 園 子 埼玉県富士見市西みずほ台 3-14-4 ホーリーグランド
みずほ台221
㉕ 発 明 者 塚 本 幸 恵 千葉県市川市平田 4-1-7-205
㉖ 発 明 者 花 岡 一 雄 東京都中野区上鷺宮 5-22-6
㉗ 出 願 人 帝國製薬株式会社 香川県大川郡大内町三本松567番地
㉘ 代 理 人 弁理士 植 木 久一

最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

神経痛治療用アスピリン含有軟膏組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 軟膏基剤に、有効成分としてのアスピリンが0.5～5重量%及びアスピリン溶解剤が0.5～30重量%の範囲を満足する様に配合されたものであることを特徴とする神経痛治療用アスピリン含有軟膏組成物。

(2) 軟膏基剤に、有効成分としてのアスピリンが0.5～5重量%、アスピリン溶解剤が0.5～30重量%、並びに吸収促進剤が20重量%以下含有されてなることを特徴とする神経痛治療用アスピリン含有軟膏組成物。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は神経痛を治療するための軟膏組成物に関するものであり、詳細には経皮吸収性及び作用の持続性に優れた軟膏組成物に関するものである。

〔従来の技術〕

神経痛症状の一例として帯状疱疹後の神経痛を代表的に挙げて説明する。

帯状疱疹は水痘-帯状疱疹後のウィルス感染症であり、帯状に配列する発疹と末梢神経症状の合併を特徴とするものである。上記発疹は一定の知覚神経支配領域に沿った小水泡を形成して発現するものであり、神経症状は主として神経痛であり、まれに運動神経麻痺を伴うことがある。

上述の神経痛は皮疹発生後数日間に亘って強く現われ、7～10日後には皮疹の消失に先立っておさまるが、皮疹治療後も後遺症としての神経痛症状を呈することがある。この神経痛はときに数年に亘ることがあり、その頻度は高齢者に高く、40才以上では1/4、60才以上ではほぼ全例に発生を見ることが報告されている。

帯状疱疹後の神経痛を治療する方法としては、神経ブロック法、薬物療法、電気刺激による鎮痛法、或は冷凍法などが行なわれているが、いずれも確実な方法とは言えない。また薬物療法以外の

方法は自宅での実行ができない為通院治療に頼らざるを得ず、また薬物療法についても、効果の確実性又は難治性神経痛への適用といった面で検討してみると極めて不十分であると言わざるを得ない。

〔発明が解決しようとする課題〕

本発明はこの様な事情に着目してなされたものであって、経皮吸収性が良いことによって難治性神経痛に対しても優れた鎮痛効果を発揮し、また作用の持続性が良いことによって長時間安定した鎮痛効果を発揮することのできる神経痛治療用軟膏組成物の提供を目的とするものである。

〔課題を解決する為の手段〕

上記目的を達成することのできた本発明の軟膏組成物は、軟膏基剤に、有効成分としてのアスピリンが0.5～5重量%（以下単に%と言う）及びアスピリン溶解剤が0.5～30%の範囲を満足する様に配合されたことを要旨とするものであり、必要であれば20%以下の範囲で吸収促進剤を併用することが許される。

よって形成される軟膏基剤としてもっとも好ましいものを例示すると、鉱油にポリエチレン樹脂を配合したもの（日本スクイブ株式会社よりプラスチックベース或は親水性プラスチックベースの商品名で販売されているもの）が挙げられる。尚ラノリンやワセリンは特に液状成分と併用しなくともそのままで十分に軟膏基剤として使用できる。

次に本発明に用いられるアスピリン溶解剤としては、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、炭酸プロピレン、燐酸トリブチル、燐酸トリオクチル、乳酸エチル、N、N-ジメチルアセトアミド、クロタミトン、サリチル酸エチレングリコール、メチルエチルケトンなどが挙げられ、これらは単独で、又は2種以上を併用することもできる。

本発明では治療効果を確実ならしめるため、軟膏組成物全量に対して0.5～5%のアスピリンを配合しているため、これを軟膏基剤中に均一に分散させて経皮吸収の安定性および継続性を確保す

〔作用〕

本発明の軟膏組成物を構成する各成分について説明すれば下記の通りである。

軟膏基剤としては以下に述べる固形成分と液状成分を任意に配合したものが一般的に用いられる。固形成分としては、硬化油、ワセリン、ミツロウ、ラノリン、固形パラフィン、ステアリン酸、モノステアリン酸グリセリン、トリミリスチン酸グリセリン、マイクロクリスタリンワックス、セチルアルコール、ミリスチン酸セチル、更には各種熱可塑性ポリマー（例えばポリエチレン樹脂等）が例示され、一方液状成分としては各種鉱油、アジピン酸ジイソプロピル、液状ラノリン、流動パラフィン、セバシン酸ジエチル、スクワラン、スクワレン、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、ジメチルオクタノ酸ヘキシルデシル、ステアリン酸ブチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル、ヒマシ油、トリカブロン酸グリセリン、シリコン油等が示される。これらの組合わせに

る為には、前記アスピリン溶解剤の使用量を軟膏組成物全量に対して0.5%以上、好ましくは1%以上であり、一方上層については30%以下とすることが望まれる。

上記構成を採用することによって薬剤側からみた作用効果の安定性が確保され本発明の目的が達成されることとなったが、経皮吸収性を更に向上させるという観点から、吸収促進剤を併用することも本発明の範囲に含まれる。従って吸収促進剤は微量であっても系中に存在する限りそれに見合った効果を発揮するので、その配合下限量については特にこれを設定しなければならない訳ではないが、好ましくは0.05%以上、更に好ましくは0.1%以上の配合によって吸収促進効果が顕著に認められる。配合量の上限については、他剤との相関により50%以下、好ましくは30%以下とすることが推奨される。この様な吸収促進剤の代表例を述べると、オレイン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチル- α -モルトルアミド、

N, N-ジエチル-m-トルアミド、ポリソルベート40, 60, 85, 80等が挙げられ、これらは単独で、又は2種以上を併用することもできる。

本発明の軟膏組成物は1日1～4回、1回1～20gを痛覚過敏部に塗布すれば良いが、対象疾患は帯状疱疹後の神経痛に限らず、慢性関節炎を始めとする種々の神経痛症状に利用できる。

【実施例】

実施例1

アスピリン	2 (g)
ジメチルアセトアミド	2
N, N-ジエチル-m-トルアミド	5
硬化なたね油	30
モノステアリン酸グリセリン	5
ミリスチン酸イソプロピル	58
	150

実施例4

アスピリン	1 (g)
燐酸トリオクチル	10
ラウリル硫酸ナトリウム	5
ワセリン	84
	100

実施例5

アスピリン	2 (g)
メチルエチルケトン	2
固形パラフィン	20
ポリソルベート80	5
マイクロクリスタリンワックス	10
アジピン酸ジイソプロピル	81
	100

実施例6

アスピリン	1 (g)
炭酸プロピレン	3
流動パラフィン	10
プラスチベース	83
ポリソルベート40	2
	100

実施例2

アスピリン	2 (g)
サリチル酸エチレングリコール	10
オレイン酸	1
硬化なたね油	10
ステアリン酸	30
モノステアリン酸グリセリン	5
ミリスチン酸イソプロピル	32
スクワラン	10
	100

実施例3

アスピリン	2 (g)
ジメチルアセトアミド	2
硬化なたね油	30
モノステアリン酸グリセリン	5
ミリスチン酸イソプロピル	81
	100

実施例7

アスピリン	2 (g)
ジエチレングリコール	
モノエチルエーテル	4
ラウリル硫酸ナトリウム	2
精製ラノリン	25
白色ワセリン	67
	100

実施例8

アスピリン	2 (g)
燐酸トリブチル	4
乳酸エチル	2
サラシマツロウ	25
バルチミン酸イソプロピル	85
ジメチルスルホオキシド	2
	100

実施例9

アスピリン	2 (g)
硬化なたね油	35
クロタミトン	2
モノステアリン酸グリセリン	5
ミリスチン酸イソプロピル	58
	100

実施例 10

アスピリン	2	(g)
クロタミトン	2	
硬化なたね油	7.5	
モノステアリン酸グリセリン	5	
ミリスチン酸イソプロピル	89.5	
ステアリン酸	14	
	100	

比較例 1

アスピリン	2	(g)
ポリソルベート 80	5	
プラスチベース	93	
	100	

上記処法に基づいて実施例及び比較例の軟膏組成物を調製した。実施例 1, 2, 4~10 はアスピリンの他、軟膏基材、アスピリン溶解剤、吸収促進剤の全てを含むが、比較例 1 はアスピリン溶解剤を含まない点で本発明の要件を満足していない。尚実施例 3 は吸収促進剤を含まないがアスピリン溶解剤を含むので本発明の要件を満足してい

2.2 ppm 硫酸ゲンタマイシン

に接触させた。1, 2, 4, 8 時間目の夫々の緩衝液を $20 \mu\text{l}$ ずつサンプリングし、緩衝液中に透過したアスピリン量を HPLC によって定量した。

結果は第 1 図に示す通りであり、アスピリン透過量は実施例 1 > 実施例 3 >> 比較例 1 であった。

〔発明の効果〕

本発明は上記の様に構成されているので、アスピリンが効果的に経皮吸収されると共にその作用が長時間に亘って持続され、患部に塗布するだけですみやかに且つ長時間の間すぐれた鎮痛作用を発揮することができた。

4. 図面の簡単な説明

第 1 図はラット皮膚の透過量を示すグラフである。

る。

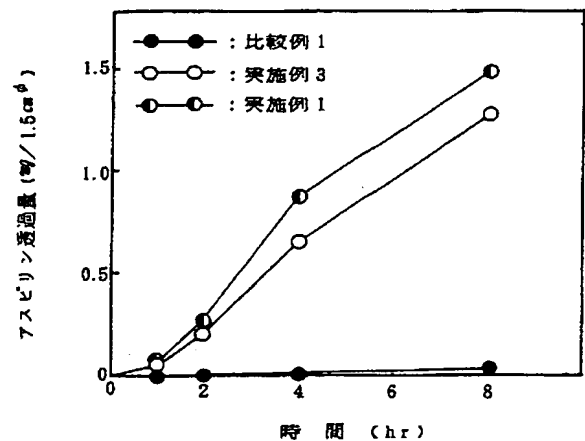
次にこれらの供試軟膏組成物を用い、脊状宿疹後神経痛の患者 30 例を対象とし、1 回量として軟膏 15 g を患部過敏部に塗布した。著効、有効、やや有効、無効、悪化の 5 段階で評価した結果、本発明実施例の軟膏は大部分が著効または有効であるのに対し、比較例の軟膏は有効又はやや有効に止まった。尚本発明実施例のものでは、塗布後 3~5 分で鎮痛効果が発現しはじめ、10 分後にはほぼ完全な鎮痛効果を発揮するに至り、鎮痛効果の持続時間は 5~7 時間に及んだ。

また慢性関節炎の患者 5 例に適用してみたところ著効~有効が得られた。

ラット皮膚透過試験

ラット腹部から摘出した皮膚の片面に実施例 1, 3 及び比較例 1 の軟膏組成物を夫々塗布し、被塗布側を下記組成の緩衝液 (pH 6.8)

0.15 M	NaCl
0.47 mM	NaH_2PO_4
0.8 mM	NaH_2PO_4

第 1 図

出願人 帝國製薬株式会社

代理人 弁理士 植木 久



特開平3-72426(5)

第1頁の続き

⑦発明者	平石	禎子	東京都文京区音羽1-20-15-201
⑦発明者	阿部	幸枝	東京都板橋区成増1-7-4-322
⑦発明者	正木	啓二	香川県大川郡大内町三本松391-1